

Test pochyleniowy z izoproterenolem

Piotr Sionek

V Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Szpitala Wolskiego,
Samodzielna Pracownia Bioinżynierii Klinicznej Instytutu Bioinżynierii i Biocybernetyki
Polskiej Akademii Nauk w Warszawie

Test pochyleniowy jest jednym z podstawowych badań w diagnostyce nawracających zaburzeń świadomości. Mimo upływu kilkunastu lat od czasu wprowadzenia przez Ingram Kenny i wsp. tego badania do praktyki klinicznej nadal istnieje wiele problemów związanych z jego wykonywaniem [1]. Bierny test pochyleniowy charakteryzuje się wysoką swoistością [2, 3]. Niestety, za pomocą tego badania nie u wszystkich pacjentów z typowym dla zespołu wazowagalnego wywiadem udaje się sprowokować omdlenie. Między innymi ten fakt spowodował wprowadzenie testu pochyleniowego z zastosowaniem prowokacji farmakologicznej. Do najczęściej używanych leków w czasie testu pochyleniowego należą: izoproterenol, nitrogliceryna, esmolol. Rzadziej używane w teście pochyleniowym substancje to adenozyne lub dobutamina [4–7].

W 1989 roku Almquist opracował metodykę testu pochyleniowego z zastosowaniem dożylnego wlewu z izoproterenolu we wzrastających dawkach [4]. Mechanizm, prowadzący do wystąpienia reakcji wazowagalnej podczas stosowania izoproterenolu, nie został do końca wyjaśniony. Zastosowanie egzogennych katecholamin w diagnostyce omdleń wazowagalnych opiera się na obserwacjach poczynionych w okresie poprzedzającym omdlenie oraz w czasie omdlenia. Stwierdza się wówczas zwiększony poziom endogennych katecholamin [8]. Wydaje się, że główne znaczenie w wywoływaniu omdlenia wazowagalnego ma oddziaływanie izoproterenolu na receptory β_1 , co powoduje zwiększoną kurczliwość i przyspieszenie czynności serca, oraz na receptory β_2 , co wywołuje rozkurcz mięśniówki obwodowych naczyń

krwionośnych [8–10]. Niektórzy badacze wskazują także na możliwość spowodowanego izoproterenolem skurczu naczyń w centralnym układzie nerwowym [11].

Pomiędzy poszczególnymi ośrodkami istnieją znaczące różnice w metodyce przeprowadzania testów pochyleniowych z użyciem izoproterenolu. Podstawowe rozbieżności dotyczą kąta pionizacji (60° – 80°), stosowanych dawek izoproterenolu ($0,2 \mu\text{g}/\text{min}$ – $8 \mu\text{g}/\text{min}$) oraz czasu pionizacji (10–30 min). Ponadto w różny sposób dobiera się dawki izoproterenolu. Niektórzy zwiększają dawkę leku etapowo, w pozycji poziomej, a następnie chory jest pionizowany. Inni zwiększają dawkę izoproterenolu w czasie pionizacji z pominięciem okresu adaptacyjnego w pozycji leżącej [4, 5]. Istnieją również protokoły tego badania składające się tylko z jednego etapu pionizacji z towarzyszącym wlewem izoproterenolu w wysokiej dawce ($5 \mu\text{g}/\text{min}$) lub z dwóch etapów pionizacji: z zastosowaniem małej dawki izoproterenolu (np. $2 \mu\text{g}/\text{min}$) i dużej (np. $5 \mu\text{g}/\text{min}$) [12, 15]. Wprowadzenie jedno- lub dwustopniowych testów pochyleniowych z izoproterenolem miało na celu skrócenie czasu trwania badania. Jednak do tej pory nie udowodniono w sposób jednoznaczny przewagi któregoś z przedstawionych sposobów użycia izoproterenolu. Wynika to przede wszystkim z braku możliwości porównania wyników uzyskanych przez poszczególnych badaczy. W niektórych pracowniach izoproterenol podawany jest jedynie w dawce, która nie powoduje przyspieszenia czynności serca powyżej 20% lub 30% w stosunku do wartości wyjściowej. Inni badacze za wartość graniczną, do której można zwiększać dawkę izoproterenolu, uznają czynność serca wynoszącą 150/min [14].

Pozostałe zasady przeprowadzenia testu pochyleniowego z zastosowaniem izoproterenolu są podobne do tych, które stosuje się w wypadku biernych testów pochyleniowych. Chory w dniu badania powinien być na czczo, leki kardiologiczne na-

Adres do korespondencji:
lek. med. Piotr Sionek
V Oddział Chorób Wewnętrznych i Kardiologii,
Szpital Wolski
ul. Kasprzaka 17, 01–211 Warszawa

leży odstawić. Badanie wykonuje się w godzinach porannych w oddzielnym pomieszczeniu. Chorego umieszcza się na uchylnym stole zaopatrzonym w podpórkę pod nogi i specjalne pasy zabezpieczające. Test pochyleniowy powinien odbywać się w osobnym pomieszczeniu wyposażonym w zestaw reanimacyjny. W trakcie testu powinno się zachowywać ciszę i unikać czynników mogących wpłynąć na stan emocjonalny badanego. W czasie całego badania należy monitorować czynność serca w sposób ciągły oraz ciśnienie tętnicze metodą nieinwazyjną. Tak jak w wypadku biernych testów pochyleniowych, test z izoproterenolem przerywany jest w momencie wystąpienia omdlenia. Chory powraca wówczas natychmiast do pozycji poziomej, jednocześnie zatrzymywany jest wlew izoproterenolu.

Wynik testu pochyleniowego z użyciem izoproterenolu opisuje się na podstawie podobnych kryteriów do tych, które stosowane są w biernych testach. Wyróżnia się 3 typy reakcji wazowagalnej: wazodepresyjny, kardiodepresyjny i mieszany. Almquist, stosując pionizację pod kątem 80°, uzyskał wyniki dodatnie u 87% chorych [3]. Wyniki innych badaczy są nieco mniej zachęcające [2, 5]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Kapoora czułość pozytywnego testu pochyleniowego z izoproterenolem wynosiła 39–87%, średnio 66%, podczas gdy czułość biernego testu pochyleniowego określono na 49%. Wyniki fałszywie dodatnie w teście z izoproterenolem wystąpiły średnio u 27% badanych, a w biernym teście pochyleniowym u 8,9% chorych [2]. Niektórzy badacze wskazują na to, że czułość i swoistość testu pochyleniowego z izoproterenolem wiąże się z kątem nachylenia i dawką leku, a także może zależeć od grupy osób zakwalifikowanych do badania [14]. Carlisz i wsp., stosując w czasie testu pochyleniowego kąt nachylenia 60° i wlew z izoproterenolu w dawce 2 µg/min, stwierdzili czułość wynoszącą 64,3% i swoistość 88,9%. W przypadku użycia izoproterenolu w dawce 5 µg/min czułość testu wzrosła do 85,7%, natomiast swoistość zmniejszyła się do 61,1% [13]. Wyniki tej pracy mogą stanowić częściową ilustrację rezultatów uzyskanych przez Kapoora i Brandta. Badacze ci stosowali kąt nachylenia stołu pionizacyjnego wynoszący 80° oraz wysokie dawki izoproterenolu. W teście z izoproterenolem stwierdzili oni wyniki fałszywie dodatnie aż u 30% badanych (w teście biernym odsetek ten stanowił 20%) [15]. Powtarzalność dodatniego testu pochyleniowego z izoproterenolem nie różni się znacząco od testów biernych i wynosi 79–90%. Chen i wsp. w grupie 23 chorych wykonali kolejno dwa testy pochylenio-

we z izoproterenolem i uzyskali zgodne wyniki w 87% [16]. Grubb i wsp. ocenili powtarzalność testu pochyleniowego z izoproterenolem, wykonane w odstępie jednego dnia, na 90% [17]. Stwierdzono jednak, że u 36% badanych w czasie drugiego testu omdlenie spowodowano, stosując wyższe dawki izoproterenolu, lub wystąpiło ono później w porównaniu z pierwszym badaniem. Kolejnym problemem jest częstsze niż w przypadku biernych prób prowokacyjnych występowanie wyników wątpliwych klinicznie. Izoproterenol użyty w czasie testu pochyleniowego może bowiem modyfikować przebieg omdlenia. Wydaje się prawdopodobne, że u poszczególnych chorych może on maskować wystąpienie kardiodepresyjnej komponenty reakcji wazowagalnej.

U niektórych badanych użycie izoproterenolu wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych tego leku. Do najczęstszych należą: kołatanie serca, bóle w klatce piersiowej, komorowe zaburzenia rytmu, nudności i duszność. Stwierdzono, że skutki uboczne zależą od dawki. Ocenia się, że zła tolerancja izoproterenolu może wystąpić nawet u 30% badanych, a u 16% jego działania uboczne są powodem przerwania testu przed ukończeniem protokołu badania [18]. Zjawisko to oraz możliwość pojawienia się działań niepożądanych było przyczyną rezygnacji niektórych badaczy ze stosowania izoproterenolu w wysokich dawkach. Mimo tych ograniczeń test pochyleniowy z użyciem dożylnego wlewu izoproterenolu stosowany jest w wielu ośrodkach, zarówno w diagnostyce dzieci jak i osób dorosłych.

Na podstawie przytoczonych danych wydaje się, że test pochyleniowy z izoproterenolem należy wykonać u chorych z ujemnym wynikiem biernego testu pochyleniowego, u których wykluczono inne przyczyny i nie udało się ustalić etiologii omdleń. Natomiast nie powinno się przeprowadzać testu pochyleniowego z izoproterenolem u osób z dodatnim wynikiem biernego testu pochyleniowego, u osób z chorobą niedokrwinną serca, z zaburzeniami rytmu serca, z zespołem preekscytacji i krótką refrakcją drogi dodatkowej, u chorych z podejrzeniem padaczki oraz u kobiet w ciąży.

Test pochyleniowy z izoproterenolem jest wartościowym testem diagnostycznym, który u wielu chorych pozwala na odtworzenie omdlenia wazowagalnego w warunkach pracowni diagnostycznej. Nie jest on jednak badaniem podstawowym. Podobnie jak inne próby farmakologiczne, badanie to jest cennym uzupełnieniem biernego testu pochyleniowego.

Tabela 1

Protokół testu pochyleniowego stosowany w Szpitalu Wolskim

Etap wstępny:	30 min w pozycji poziomej 45 min pod kątem 60°
Etap II:	5 min w pozycji poziomej — izoprenalina 1 µg/min 20 min pionizacji pod kątem 60° 5 min w pozycji poziomej — izoprenalina 2 µg/min 20 min pionizacji — izoprenalina 2 µg/min 5 min w pozycji poziomej — izoprenalina 3 µg/min 20 min pionizacji — izoprenalina 2 µg/min
Czas zmiany pozycji — średnio 10 s	

Tabela 2

Wskazania do wykonania testu pochyleniowego z izoproterenolem

- **Test pochyleniowy z izoproterenolem należy wykonać:**
 - u chorych z ujemnym wynikiem biernego testu pochyleniowego,
 - u chorych z krótkotrwałymi utratami przytomności, u których wykluczono inne przyczyny i nie udało się ustalić etiologii krótkotrwałych utrat przytomności,
 - u chorych z utratami przytomności z uwagi na wykonywany przez nich zawód (np. piloci, kierowcy).
- **Test pochyleniowy z izoproterenolem należy rozważyć:**
 - u chorych z typowym wywiadem, łagodną postacią omdleń, dobrze reagujących na zalecenia ogólne i leczenie farmakologiczne.

Tabela 3

Przeciwwskazania do wykonania testu pochyleniowego z izoproterenolem

- choroba wieńcowa,
- złożone komorowe zaburzenia rytmu serca,
- WPW drogą dodatkową o krótkiej refrakcji,
- padaczka,
- ciąża.

Piśmiennictwo

1. Kenny R.A., Ingram A., Bayliss J. i wsp. Head-up tilt test: A useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; 1: 1351–1355.
2. Kapoor W.N., Smith M.A., Miller N.L. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am. J. Med.* 1994; 97 (1): 78–88.
3. Fitzpatrick A., Sutton R. Tilting towards a diagnosis in recurrent unexplained syncope. *Lancet* 1989; 658–661.
4. Almquist A., Goldberger J.F., Milstein S., Chen M.Y., Chen X., Hansen R., Gornick C.G., Benditt D.G. Provocation of bradycardia and hypotension by isopro-

- terenol and upright posture in patients with unexplained syncope. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 346–351.
5. Waxman M.B., Yao L., Cameron D.A., Wald R.W., Roseman J. Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor-prone persons. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63: 58–65.
6. Raviele A., Menozzi C., Brignole M., Gasparini G. i wsp. Value of head-up tilt testing with sublingual nitroglycerine to assess the origin of unexplained syncope. *Am. J. Cardiol.* 1995; 267–272.
7. Ovadia M., Thoele D. Esmolol tilt testing with esmolol withdrawal for the evaluation of syncope in the young. *Circulation* 1994; 89 (1): 228–235.
8. Sra J.S., Jazayeri M., Murthy V. i wsp. Sequential catecholamine changes during upright tilt: Possible hormonal mechanisms responsible for pathogenesis of neurocardiogenic syncope (streszczenie) *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 216 A.
9. Gardner M.J., Johnstone D.E., Janes R.D., Klassen G.D., Amour A. Effects of increasing heart rate induced by efferent sympathetic neuronal stimulation, isoproterenol or cardiac pacing on myocardial function and oxygen utilization. *PACE* 1990; 13: 1393–1400.
10. Wheeldon N.M., Mc Devit D.G., Lipworth B.J. Investigation of putative cardiac beta-3 adrenoreceptors in man. *Q. J. Med.* 1993; 86(4): 255–261.
11. Njemanze P.C. Isoproterenol induced cerebral hypoperfusion in a heart transplant recipient. *PACE* 1993; 16: 491–495.
12. Sheldon R. Evaluation of a single-stage isoproterenol-tilt table test in patients with syncope. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 114–118.
13. Carlioz R., Graux P., Haye J., Letourneau T., Guyomar Y., Hubert E., Bodart J., Luqueuche B., Burlaton J.P. Prospective evaluation of high-dose or low-dose isoproterenol upright tilt protocol for unexplained syncope in young adults. *Am. Heart J.* 1997; 133: 346–352.
14. Brignole M., Menozzi C., Gianfranchi L., Oddone D., Lolli G., Bertulla A. Carotid sinus massage eyeball compression and head-up tilt-test in patients with syncope of uncertain origin and in healthy control subjects. *Am. Heart J.* 1991; 122: 1644–1651.
15. Kapoor W.N., Brandt N. Evaluation of syncope by upright tilt-testing with isoproterenol. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 358–363.
16. Xiao Chun Chen, Meng Yang Chen, Remole S., Kobayashi Y., Dunningan A., Milstein S., Beneditt D.G. Reproducibility of head-up tilt-table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. *Am. J. Cardiology.* 1992; 69: 754–760.
17. Grubb B.P., Wolfe D., Temsey-Armos P., Hahn H., Elliott L. Reproducibility of head upright tilt-table test in patients with syncope. *PACE* 1992; 151: 1477–1481.
18. Wojciechowski D., Sionek P., Bajena T., Pytkowski M., Kowalewski M., Witek A., Sadowski Z., Stopczyk M. Limitation of head-up tilt-table test with isoproterenol infusion. *Monduzzi Editore, Europace* 1995; Free Papers: 199–202.